

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Klabion UNO, 500 mg, tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 638,8 mg klarytromycyny cytrynianu, co odpowiada 500 mg klarytromycyny (*Clarithromycinum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza. Każda tabletki powlekana zawiera 293,2 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana o przedłużonym uwalnianiu

Żółta, podłużna, obustronnie wypukła tabletki powlekana o przedłużonym uwalnianiu.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Klabion UNO jest wskazany do stosowania w leczeniu następujących zakażeń spowodowanych przez mikroorganizmy wrażliwe na klarytromycynę (patrz punkty 4.4 i 5.1).

- Ostre zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli
- Pozaszpitalne zapalenie płuc o nasileniu łagodnym do umiarkowanego
- Ostre bakteryjne zapalenie zatok (odpowiednio rozpoznane)
- Bakteryjne zapalenie gardła
- Zakażenia skóry i tkanki podskórnej o nasileniu łagodnym do umiarkowanego

Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania środków przeciwbakteryjnych.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

*Dorośli:*

Zwykle zalecana dawka produktu Klabion UNO u dorosłych pacjentów to jedna tabletki powlekana o przedłużonym uwalnianiu 500 mg raz na dobę, przyjmowana z posiłkiem.

W cięższych zakażeniach dawkowanie można zwiększyć do dwóch tabletek o przedłużonym uwalnianiu 500 mg przyjmowanych jednorazowo raz na dobę.

Dawka musi być przyjmowana codziennie o tej samej porze.

Tabletki muszą być połykane w całości.

*Młodzież (w wieku 12 lat i starsza):*

Tak jak u dorosłych.

*Pacjenci w podeszłym wieku*

Tak jak u dorosłych. (W przypadku zaburzenia czynności nerek, patrz poniżej i punkt 4.3).

*Dzieci w wieku poniżej 12 lat:*

Produkt Klabion UNO w postaci tabletek nie jest zalecany dla dzieci w wieku poniżej 12 lat lub o masie ciała poniżej 30 kg.

Przeprowadzono badania kliniczne z zastosowaniem klarytromycyny w postaci zawiesiny dla dzieci, u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 12 lat. Dlatego u dzieci w wieku poniżej 12 lat należy stosować klarytromycynę w postaci zawiesiny (granulat do sporządzania zawiesiny doustnej).

U dzieci o masie ciała większej niż 30 kg stosuje się dawkowanie przewidziane dla młodzieży i dorosłych.

*Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek:*

Produkt Klabion UNO nie powinien być stosowany u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min). U pacjentów z niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) dawkę należy zmniejszyć o połowę, tzn. podawać 250 mg raz na dobę lub w ciężkich zakażeniach 250 mg dwa razy na dobę. U tych pacjentów czas trwania leczenia nie powinien przekraczać 14 dni.

W tej populacji pacjentów nie należy stosować klarytromycyny w postaci tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu, ze względu na brak możliwości podziału tabletki i zmniejszenia dawki 500 mg na dobę (patrz punkt 4.3).

*Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby:*

Nie zaleca się stosowania produktu Klabion UNO u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

Czas trwania leczenia:

Czas trwania leczenia klarytromycyną zależy od stanu klinicznego pacjenta i w każdym przypadku musi być określony przez lekarza.

- Czas trwania leczenia wynosi zwykle 6 do 14 dni.
- Leczenie należy kontynuować przez co najmniej 2 dni po ustąpieniu objawów.
- W zakażeniach wywołanych przez *Streptococcus pyogenes* (paciorkowiec beta-hemolizujący z grupy A) leczenie powinno trwać co najmniej 10 dni.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną, na antybiotyki makrolidowe lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ponieważ nie można zmniejszyć dawki poniżej 500 mg na dobę, Klabion UNO w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu jest przeciwwskazany u pacjentów z klirens kreatyniny mniejszym niż 30 ml/min.

Przeciwwskazane jest jednoczesne podawanie klarytromycyny z którymkolwiek z następujących leków: astemizol, cyzapryd, pimozyd lub terfenadyna, ponieważ może to spowodować wydłużenie odstępu QT i zaburzenie rytmu serca, w tym częstoskurcz komorowy, migotanie komór lub zaburzenia typu *torsades de pointes* (patrz punkt 4.5).

Przeciwwskazane jest jednoczesne podawanie klarytromycyny i ergotaminy lub dihydroergotaminy, ponieważ może to wywołać objawy zatrucia alkaloidami sporyszu (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne podawanie klarytromycyny z tikagrelorem lub ranolazyną jest przeciwwskazane.

Nie należy stosować klarytromycyny u pacjentów z wydłużeniem odstępu QT (wrodzonym lub nabytym i potwierdzonym wydłużeniem odstępu QT) lub arytmia komorową, w tym zaburzeniami typu *torsades de pointes* w wywiadzie (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Nie należy stosować klarytromycyny jednocześnie z inhibitorami reduktazy HMG-CoA (statynami), które są w znacznym stopniu metabolizowane przez cytochrom CYP3A4 (lowastatyna lub symwastatyna), z powodu zwiększonego ryzyka miopatii, w tym rhabdomyolizy (patrz punkt 4.5).

Nie należy stosować klarytromycyny u pacjentów z hipokaliemią (ryzyko wydłużenia odstępu QT).

Nie należy stosować klarytromycyny u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby współistniejącą z zaburzeniem czynności nerek.

Klarytromycyny (podobnie jak innych silnych inhibitorów CYP3A4) nie należy stosować u pacjentów przyjmujących kolchicynę.

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Lekarz nie powinien przepisywać klarytromycyny kobiecie w ciąży bez dokładnego rozważenia zagrożeń i korzyści, zwłaszcza w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.6).

Zaleca się ostrożność u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (patrz punkt 4.2).

Klarytromycyna jest eliminowana głównie przez wątrobę. W związku z tym należy zachować ostrożność podczas podawania tego antybiotyku pacjentom z zaburzeniem czynności wątroby. Należy także zachować ostrożność podczas podawania klarytromycyny pacjentom z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności nerek (patrz także punkt 4.3).

Zgłoszono przypadki niewydolności wątroby zakończone zgonem (patrz punkt 4.8). Niektórzy pacjenci mogli mieć istniejącą uprzednio chorobę wątroby lub też mogli przyjmować leki o działaniu hepatotoksycznym. Należy pouczyć pacjentów o konieczności przerwania leczenia i skontaktowania się ze swoim lekarzem w razie pojawienia się objawów choroby wątroby, takich jak jadłowstręt, żółtaczka, ciemny kolor moczu, świąd lub tkliwość brzucha.

Zgłaszano przypadki rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego podczas stosowania niemal wszystkich leków przeciwbakteryjnych, w tym makrolidów, a jego nasilenie może się wahać od łagodnego do zagrażającego życiu. Przypadki biegunki związanej z *Clostridium difficile* (ang. CDAD-*Clostridium difficile-associated diarrhoea*) zgłaszano podczas stosowania niemal wszystkich leków przeciwbakteryjnych, w tym klarytromycyny, a jej nasilenie może wahać się od łagodnej biegunki do zakończonego zgonem zapalenia jelita grubego. Leczenie lekami przeciwbakteryjnymi zmienia skład prawidłowej flory bakteryjnej okrężnicy, co może prowadzić do nadmiernego wzrostu *C. difficile*. Należy rozważyć rozpoznanie CDAD u wszystkich pacjentów z biegunką po antybiotykoterapii. Konieczne jest zebranie dokładnego wywiadu, ponieważ według doniesień CDAD może występować nawet po dwóch miesiącach od podawania leków przeciwbakteryjnych. Dlatego też należy rozważyć przerwanie leczenia klarytromycyną, niezależnie od wskazania. Należy przeprowadzić badania mikrobiologiczne i rozpocząć odpowiednie leczenie. Unikać stosowania leków hamujących perystaltykę jelit.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki toksycznego działania kolchicyny podawanej jednocześnie z klarytromycyną, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku; część z tych przypadków wystąpiła u pacjentów z niewydolnością nerek. Zgłaszano przypadki zgonów niektórych takich pacjentów (patrz punkt 4.5). Jednoczesne stosowanie kolchicyny i klarytromycyny jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego podawania klarytromycyny i pochodnych triazolobenzodiazepiny, takich jak triazolam czy midazolam (patrz punkt 4.5).

Zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego podawania klarytromycyny i innych leków ototoksycznych, zwłaszcza antybiotyków makrolidowych. Należy kontrolować czynność układu przedsionkowego i słuch podczas leczenia oraz po jego zakończeniu.

### Zdarzenia sercowo-naczyniowe

Podczas leczenia makrolidami, w tym klarytromycyną, obserwowano przedłużony czas repolaryzacji serca oraz wydłużenie odstępu QT, zwiększające ryzyko zaburzeń rytmu serca i *torsade de pointes* (patrz punkt 4.8). Poniższe sytuacje mogą więc prowadzić do zwiększenia ryzyka komorowych zaburzeń rytmu serca (w tym *torsade de pointes*) i dlatego stosując klarytromycynę należy zachować ostrożność u pacjentów:

- z chorobą niedokrwinną serca, ciężką niewydolnością serca, zaburzeniami przewodnictwa lub istotną klinicznie bradykardią;
- z zaburzeniami elektrolitowymi, takimi jak hipomagnezemia; nie podawać klarytromycyny pacjentom z hipokaliemią (patrz punkt 4.3);
- przyjmujących jednocześnie inne leki powodujące wydłużenie odstępu QT (patrz punkt 4.5);
- przyjmujących astemizol, cyzapryd, pimozyd lub terfenadynę - jednoczesne stosowanie klarytromycyny jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3);
- z wrodzonym lub nabytym i potwierdzonym wydłużeniem odstępu QT lub arytmia komorową w wywiadzie - nie podawać tym pacjentom klarytromycyny (patrz punkt 4.3).

Wyniki badań oceniających ryzyko działania niepożądanego makrolidów na układ sercowo-naczyniowy są zmienne. W niektórych badaniach obserwacyjnych stwierdzono rzadkie, krótkoterminowe ryzyko zaburzeń rytmu serca, zawału mięśnia sercowego lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, związane ze stosowaniem makrolidów, w tym klarytromycyny. Przepisując klarytromycynę, należy brać pod uwagę zarówno te obserwacje, jak i korzyści terapeutyczne z zastosowania leku.

Zapalenie płuc: Ze względu na występującą oporność *Streptococcus pneumoniae* na makrolidy, ważne jest przeprowadzenie testów antybiotyko-wrażliwości przed przepisywaniem klarytromycyny do leczenia pozaszpitalnego zapalenia płuc. W przypadku szpitalnego zapalenia płuc klarytromycyna powinna być stosowana w skojarzeniu z odpowiednimi dodatkowymi antybiotykami.

Zakażenia skóry i tkanek miękkich o nasileniu łagodnym do umiarkowanego: Zakażenia takie są najczęściej spowodowane przez *Staphylococcus aureus* lub *Streptococcus pyogenes*, a oba te drobnoustroje mogą być odporne na makrolidy. Dlatego ważne jest przeprowadzenie testów antybiotyko-wrażliwości. W przypadkach, w których niemożliwe jest użycie antybiotyków beta-laktamowych (np. z powodu uczulenia), lekiem pierwszego wyboru mogą być inne antybiotyki, takie jak klindamycyna. Dopiero obecnie uważa się, że antybiotyki makrolidowe odgrywają pewną rolę w leczeniu niektórych zakażeń skóry i tkanek miękkich, takich jak te wywołane przez *Corynebacterium minutissimum*, trądzik pospolity i róża oraz w sytuacjach, w których niemożliwe jest leczenie penicylinami.

W razie wystąpienia ciężkich ostrych reakcji nadwrażliwości, takich jak anafilaksja, ciężkie skórne działania niepożądane (ang. SCAR) [np. ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. AGEP), zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka i wysypka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (ang. DRESS)], należy natychmiast przerwać leczenie klarytromycyną i pilnie rozpocząć odpowiednie leczenie.

Klarytromycynę należy stosować z ostrożnością podczas jednoczesnego podawania z lekami indukującymi enzymy cytochromu CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

Inhibitory reduktazy HMG-CoA (statyny): Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie klarytromycyny z lowastatyną lub symwastatyną (patrz punkt 4.3). Należy zachować ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu klarytromycyny z innymi statynami. U pacjentów przyjmujących klarytromycynę jednocześnie ze statynami donoszono o przypadkach rabdomiolizy. Należy obserwować, czy u pacjentów nie występują objawy przedmiotowe i podmiotowe miopatii. Jeśli jednoczesne stosowanie klarytromycyny i statyn jest konieczne, zaleca się przepisanie najmniejszej dopuszczalnej do obrotu dawki statyny. Można rozważyć zastosowanie statyny niezależnej od metabolizmu przez CYP3A (np. fluwastatyny) (patrz punkt 4.5).

Doustne leki hipoglikemizujące i (lub) insulina: Jednoczesne stosowanie klarytromycyny z doustnymi środkami hipoglikemizującymi (takimi jak pochodne sulfonylomocznika) i (lub) insuliną może spowodować znaczącą hipoglikemię. Zaleca się dokładne monitorowanie stężenia glukozy we krwi (patrz punkt 4.5).

Doustne leki przeciwzakrzepowe: Istnieje ryzyko wystąpienia poważnego krwotoku i znaczącego zwiększenia międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) i wydłużenia czasu protrombinowego w przypadku jednoczesnego podawania klarytromycyny i warfaryny (patrz punkt 4.5). U pacjentów stosujących jednocześnie klarytromycynę i doustne leki przeciwzakrzepowe należy często kontrolować wartość INR i czas protrombinowy.

Podawanie wszelkich antybiotyków, na przykład klarytromycyny, w leczeniu zakażenia *H. pylori* może powodować selekcję organizmów opornych na lek.

Podobnie jak w przypadku innych antybiotyków, podawanie przez dłuższy czas może doprowadzić do kolonizacji przez znaczną liczbę niewrażliwych bakterii i grzybów. W przypadku nadkażenia należy zastosować odpowiednie leczenie.

Należy również zwrócić uwagę na możliwość istnienia odporności krzyżowej pomiędzy klarytromycyną i innymi makrolidami, jak również linkomycyną i klindamycyną.

Każda tabletką zawiera 293,2 mg laktozy. Produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

**Stosowanie następujących leków jest bezwzględnie przeciwwskazane z powodu ryzyka ciężkich działań związanych z interakcjami lekowymi:**

Cyzapryd, pimozyd, astemizol i terfenadyna

Obserwowano zwiększone stężenia cyzaprydu u pacjentów przyjmujących jednocześnie klarytromycynę i cyzapryd. Może to spowodować wydłużenie odstępu QT i zaburzenia rytmu serca, w tym częstoskurcz komorowy, migotanie komór i zaburzenia typu *torsades de pointes*. Podobne działania obserwowano u pacjentów przyjmujących jednocześnie klarytromycynę i pimozyd (patrz punkt 4.3).

Według doniesień makrolidy zmieniają metabolizm terfenadyny, powodując zwiększenie jej stężeń, co czasami związane było z zaburzeniami rytmu serca, takimi jak wydłużenie odstępu QT, częstoskurcz komorowy, migotanie komór i zaburzenia typu *torsades de pointes* (patrz punkt 4.3). W badaniu obejmującym 14 zdrowych ochotników jednoczesne podawanie klarytromycyny i terfenadyny spowodowało dwu- do trzykrotne zwiększenie stężenia kwasowego metabolitu terfenadyny w surowicy oraz wydłużenie odstępu QT, które nie prowadziły do żadnego działania wykrywalnego klinicznie. Podobne działania obserwowano podczas jednoczesnego podawania astemizolu i innych makrolidów.

Ergotamina i (lub) dihydroergotamina

Doniesienia z okresu po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu wskazują, że jednoczesne podawanie klarytromycyny z ergotaminą lub dihydroergotaminą wiąże się z ostrą toksycznością alkaloidów sporyszu, charakteryzującą się skurczem naczyń krwionośnych oraz niedokrwieniem kończyn i innych tkanek, w tym ośrodkowego układu nerwowego.

Jednoczesne stosowanie klarytromycyny z tymi produktami leczniczymi jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Inhibitory reduktazy HMG-CoA (statyny).

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie klarytromycyny z lowastatyną lub symwastatyną (patrz

punkt 4.3), ponieważ statyny te w znacznym stopniu są metabolizowane przez CYP3A4 i jednoczesne stosowanie z klarytromycyną zwiększa ich stężenie w osoczu, co zwiększa ryzyko miopatii, w tym rabdomiolizy. U pacjentów przyjmujących klarytromycynę jednocześnie z tymi statynami notowano występowanie rabdomiolizy. Jeśli stosowanie klarytromycyny jest konieczne, należy w tym czasie zaprzestać stosowania lowastatyny i simwastatyny.

Należy zachować ostrożność przepisując klarytromycynę z innymi lekami z grupy statyn. Jeśli jednoczesne stosowanie klarytromycyny i statyn jest konieczne, zaleca się przepisanie najmniejszej dopuszczalnej do obrotu dawki statyny. Należy rozważyć zastosowanie statyny niezależnej od metabolizmu przez cytochrom CYP3A (np. fluwastatyny). Należy obserwować, czy u pacjenta nie występują przedmiotowe lub podmiotowe objawy miopatii.

### **Wpływ innych produktów leczniczych na klarytromycynę**

Induktory CYP3A4 (takie jak ryfampicyna, fenytoina, karbamazepina, fenobarbital, produkty zawierające ziele dziurawca) mogą wpływać na metabolizm klarytromycyny. Może to spowodować zmniejszenie stężenia klarytromycyny do poziomu poniżej aktywności terapeutycznej, co zmniejszy skuteczność produktu.

Konieczne może być dalsze kontrolowanie stężenia danego induktora CYP3A4, ponieważ jego stężenie może wzrosnąć z powodu zahamowania CYP3A4 przez klarytromycynę (patrz także Charakterystyka Produktu Leczniczego dla stosowanego induktora CYP3A4).

Jednoczesne podawanie ryfabutyliny i klarytromycyny powoduje zwiększenie stężenia ryfabutyliny oraz obniżenie stężenia klarytromycyny w surowicy oraz zwiększa ryzyko wystąpienia zapalenia błony naczyniowej oka.

Następujące leki mają znane lub podejrzewane działanie wpływające na stężenia klarytromycyny w krwioobiegu; konieczne może być modyfikacja dawkowania klarytromycyny lub rozważenie zastosowania innego leku.

### **Efawirenz, newirapina, ryfampicyna, ryfabutyna i ryfapentyna**

Silne induktory układu metabolicznego cytochromu P450, takie jak efawirenz, newirapina, ryfampicyna, ryfabutyna i ryfapentyna mogą przyspieszyć metabolizm klarytromycyny, a tym samym zmniejszać jej stężenie w osoczu, zwiększając jednocześnie stężenie 14-OH-klarytromycyny – metabolitu, który również wykazuje aktywność wobec drobnoustrojów. Ponieważ aktywność mikrobiologiczna klarytromycyny i 14-OH-klarytromycyny jest różna dla różnych bakterii, podczas jednoczesnego podawania klarytromycyny i takich induktorów można nie osiągnąć zamierzonego działania leczniczego.

### **Etrawiryna**

Etrawiryna zmniejszała wpływ klarytromycyny na organizm, jednak stężenie czynnego metabolitu, 14-OH-klarytromycyny było zwiększone. Ponieważ 14-OH-klarytromycyna wykazuje słabsze działanie na kompleks *Mycobacterium avium* (MAC), może zmienić się całkowite działanie produktu leczniczego na ten patogen. Z tego powodu w leczeniu zakażenia wywołanego przez MAC należy rozważyć zastosowanie innego produktu leczniczego.

### **Flukonazol**

Jednoczesne podawanie flukonazolu w dawce 200 mg na dobę oraz klarytromycyny w dawce 500 mg dwa razy na dobę 21 zdrowym ochotnikom spowodowało zwiększenie średniego minimalnego stężenia klarytromycyny ( $C_{min}$ ) i pola pod krzywą (AUC) w stanie stacjonarnym o odpowiednio 33% i 18%. Jednoczesne podawanie flukonazolu nie miało znaczącego wpływu na stężenie czynnego metabolitu 14(R)-hydroksyklarytromycyny w stanie stacjonarnym. Nie ma konieczności modyfikacji dawki klarytromycyny.

### **Rytonawir**

W badaniu farmakokinetyki wykazano, że jednoczesne podawanie 200 mg rytonawiru co osiem godzin i 500 mg klarytromycyny co 12 godzin spowodowało znaczące zahamowanie metabolizmu klarytromycyny. Podczas jednoczesnego podawania rytonawiru  $C_{max}$  klarytromycyny zwiększyło się

o 31%,  $C_{min}$  zwiększyło się o 182%, a AUC zwiększyło się o 77%. Zaobserwowano praktycznie całkowite zahamowanie tworzenia 14-OH-klarytromycyny. Z uwagi na duże okno terapeutyczne klarytromycyny nie ma konieczności zmniejszenia dawki u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Jednakże u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek należy rozważyć następującą modyfikację dawkowania: u pacjentów z klirensiem kreatyniny 30 do 60 ml/min należy zmniejszyć dawkę klarytromycyny o 50%. U pacjentów z klirensiem kreatyniny < 30 ml/min należy zmniejszyć dawkę klarytromycyny o 75%, stosując odpowiednią postać klarytromycyny. Nie należy stosować klarytromycyny w dawkach większych niż 1000 mg na dobę jednocześnie z rytonawirem.

Podobną modyfikację dawki należy rozważyć u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, gdy rytonawir stosowany jest jako środek wzmacniający właściwości farmakokinetyczne z innymi inhibitorami proteazy HIV, w tym z atazanawirem i sakwinawirem (patrz podpunkt „Dwukierunkowe interakcje farmakokinetyczne” poniżej).

### **Wpływ klarytromycyny na inne produkty lecznicze**

#### **Interakcje związane z CYP3A**

Jednoczesne podawanie klarytromycyny, która ma znane działanie hamujące CYP3A, i leku metabolizowanego głównie przez CYP3A może być związane ze zwiększeniem stężenia danego leku, co może nasilać lub wydłużać zarówno działanie lecznicze, jak i działania niepożądane jednocześnie stosowanego leku.

Klarytromycynę należy stosować z ostrożnością u pacjentów leczonych innymi lekami, które są substratami enzymu CYP3A, zwłaszcza jeżeli dany lek ma wąski margines bezpieczeństwa (np. karbamazepina) i (lub) jest intensywnie metabolizowany przez ten enzym. Należy rozważyć modyfikację dawkowania oraz, gdy to możliwe, dokładnie kontrolować stężenia leków metabolizowanych głównie przez CYP3A u pacjentów przyjmujących jednocześnie klarytromycynę.

Wiadomo lub podejrzewa się, że następujące leki i klasy leków są metabolizowane przez ten sam izoenzym CYP3A: alprazolam, astemizol, karbamazepina, cylostazol, cyzapryd, cyklosporyna, dizopyramid, alkaloidy sporyszu, lowastatyna, metyloprednizolon, midazolam, omeprazol, doustne leki przeciwzakrzepowe (np. warfaryna, patrz punkt 4.4), atypowe leki przeciwpsychotyczne (np. kwetiapina), pimozyd, chinidyna, ryfabutyna, syldenafil, symwastatyna, syrolimus, takrolimus, terfenadyna, triazolam i winblastyna. Leki wchodzące w interakcję na drodze podobnych mechanizmów za pośrednictwem innych izoenzymów cytochromu P450 obejmują fenytoinę, teofilinę i kwas walproinowy.

#### **Leki przeciwartmiczne**

Istnieją doniesienia po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu o występowaniu zaburzeń typu *torsade de pointes* podczas jednoczesnego stosowania klarytromycyny z chinidyną lub dizopyramidem. W przypadku jednoczesnego stosowania klarytromycyny z tymi lekami należy obserwować EKG w celu wykrycia wydłużenia odstępu QTc. Należy także monitorować stężenie tych leków w surowicy podczas stosowania klarytromycyny.

Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki hipoglikemii podczas jednoczesnego podawania klarytromycyny i dyzopiramidu. Z tego powodu, podczas jednoczesnego stosowania klarytromycyny i dyzopiramidu należy kontrolować stężenia glukozy we krwi.

#### **Doustne leki przeciw cukrzycowe i (lub) insulina**

Podczas jednoczesnego stosowania leków przeciw cukrzycowych, takich jak nateglinid i repaglinid, może dojść do zahamowania CYP3A przez klarytromycynę, co może powodować hipoglikemię. Zaleca się staranne kontrolowanie stężeń glukozy.

#### **Omeprazol**

Zdrowym dorosłym ochotnikom podawano klarytromycynę (500 mg co 8 godzin) w połączeniu z omeprazolem (40 mg na dobę). W warunkach jednoczesnego podawania z klarytromycyną stężenie omeprazolu w osoczu w stanie stacjonarym było zwiększone ( $C_{max}$ ,  $AUC_{0-24}$ , i  $t_{1/2}$  wzrosły

odpowiednio o 30%, 89% i 34%). Średnia dobową wartość pH soku żołądkowego wynosiła 5,2 podczas podawania samego omeprazolu oraz 5,7 podczas podawania omeprazolu w połączeniu z klarytromycyną.

#### Sildenafil, tadalafil i wardenafil

Każdy z tych inhibitorów fosfodiesterazy jest metabolizowany, przynajmniej częściowo, przez CYP3A, a działanie CYP3A może być zahamowane przez jednocześnie podawaną klarytromycynę. Jednoczesne podawanie klarytromycyny z sildenafiliem, tadalafiliem lub wardenafilem najprawdopodobniej spowoduje zwiększenie ekspozycji na dany inhibitor fosfodiesterazy.

W przypadku jednoczesnego podawania z klarytromycyną należy rozważyć zmniejszenie dawkowania sildenafilu, tadalafilu lub wardenafilu.

#### Teofilina, karbamazepina

Wyniki badań klinicznych wskazują na niewielkie, ale znamienne statystycznie ( $p \leq 0,05$ ) zwiększenie stężeń teofiliny lub karbamazepiny we krwi podczas podawania każdego z tych leków jednocześnie z klarytromycyną. Konieczne może być rozważenie zmniejszenia dawki.

#### Tolterodyna

W głównym szlaku metabolizmu tolterodyny uczestniczy izoforma 2D6 cytochromu P450 (CYP2D6). Jednakże w pewnej części populacji ogólnej, pozbawionej CYP2D6, w zidentyfikowanym szlaku metabolizmu uczestniczy CYP3A.

W tej części populacji zahamowanie CYP3A powoduje znaczące większe stężenie tolterodyny w surowicy. W populacji ze słabym metabolizmem przez CYP2D6 konieczne może być zmniejszenie dawkowania tolterodyny w przypadku jednoczesnego stosowania inhibitorów CYP3A, takich jak klarytromycyna.

#### Triazolobenzodiazepiny (np. alprazolam, midazolam, triazolam)

Podczas jednoczesnego podawania midazolamu i klarytromycyny w tabletkach (500 mg dwa razy na dobę), AUC midazolamu było zwiększone 2,7 razy po dożylnym podaniu midazolamu oraz 7 razy po podaniu doustnym. Należy unikać jednoczesnego podawania doustnych postaci midazolamu i klarytromycyny. W przypadku dożylnego podawania midazolamu jednocześnie z klarytromycyną należy dokładnie obserwować pacjenta, aby umożliwić modyfikację dawki w razie potrzeby.

Te same środki ostrożności należy stosować także w przypadku innych benzodiazepin metabolizowanych przez CYP3A, także podczas podawania triazolamu i alprazolamu. W przypadku benzodiazepin, które nie są metabolizowane przez CYP3A (temazepam, nitrazepam, lorazepam), wystąpienie interakcji z klarytromycyną jest mało prawdopodobne.

Istnieją doniesienia po wprowadzeniu produktu do obrotu o interakcjach pomiędzy lekami i objawami ze strony ośrodkowego układu nerwowego (OUN) (np. senność i splątanie) podczas jednoczesnego stosowania klarytromycyny i triazolamu. Sugeruje się obserwację pacjenta, aby wykryć zwiększone działanie farmakologiczne na OUN.

### **Interakcje z innymi produktami leczniczymi**

#### Aminoglikozydy

Zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego stosowania klarytromycyny z innymi lekami ototoksycznymi, w szczególności z antybiotykami aminoglikozydowymi (patrz punkt 4.4).

#### Kolchicyna

Kolchicyna jest substratem zarówno CYP3A, jak i białka transportowego, glikoproteiny P (Pgp). Klarytromycyna i inne makrolidy mają znane działanie hamujące zarówno CYP3A, jak i Pgp. W przypadku jednoczesnego podawania klarytromycyny i kolchicyny zahamowanie Pgp i (lub) CYP3A przez klarytromycynę może prowadzić do zwiększenia ekspozycji na kolchicynę (patrz punkty 4.3 i 4.4).



### Digoksyna

Digoksyna jest substratem transportowanym przez glikoproteinę P (Pgp). Klarytromycyna ma znane działanie hamujące Pgp. W przypadku jednoczesnego podawania klarytromycyny i digoksyny zahamowanie Pgp przez klarytromycynę może prowadzić do zwiększenia ekspozycji na digoksynę. Podczas nadzoru po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano zwiększone stężenia digoksyny w surowicy u pacjentów przyjmujących jednocześnie klarytromycynę i digoksynę. U niektórych pacjentów wystąpiły objawy kliniczne odpowiadające zatruciu digoksyną, w tym zaburzenia rytmu serca mogące potencjalnie doprowadzić do zgonu. U pacjentów przyjmujących jednocześnie klarytromycynę i digoksynę należy dokładnie kontrolować stężenie digoksyny w surowicy.

### Zydowudyna

Jednoczesne doustne podawanie klarytromycyny w tabletkach i zydowudyny dorosłym pacjentom z zakażeniem HIV może spowodować zmniejszenia stężenia zydowudyny w stanie stacjonarnym. Ponieważ wydaje się, że klarytromycyna zakłóca wchłanianie jednocześnie podawanej doustnie zydowudyny, interakcji tej można w dużym stopniu uniknąć, rozdzielając dawki tak, by zachować 4-godzinny odstęp pomiędzy podaniem klarytromycyny i zydowudyny.

Interakcja ta nie występuje u dzieci z zakażeniem HIV przyjmujących klarytromycynę w zawiesinie i zydowudynę. Interakcja ta jest mało prawdopodobna podczas podawania klarytromycyny we wlewie dożylnym.

### Fenytoina i kwas walproinowy

Istnieją spontaniczne lub opublikowane doniesienia o interakcjach inhibitorów CYP3A, w tym klarytromycyny, z lekami, które nie są metabolizowane przez CYP3A, w tym fenytoiną i kwasem walproinowym.

Zaleca się oznaczenie stężenia w surowicy w przypadku jednoczesnego podawania tych leków z klarytromycyną.

Donoszono o przypadkach zwiększenia stężeń tych leków w surowicy.

## **Wzajemne oddziaływanie klarytromycyny i innych produktów leczniczych**

### Atazanawir

Zarówno klarytromycyna jak i atazanawir są substratami i inhibitorami CYP3A i istnieją dowody dwukierunkowej interakcji pomiędzy tymi lekami. Jednoczesne podawanie klarytromycyny (500 mg dwa razy na dobę) i atazanawiru (400 mg raz na dobę) spowodowało dwukrotne zwiększenie ekspozycji na klarytromycynę i 70% zmniejszenie ekspozycji na 14-OH-klarytromycynę, z jednoczesnym zwiększeniem AUC atazanawiru o 28%.

Ze względu na szerokie okno terapeutyczne klarytromycyny nie ma konieczności zmniejszenia dawki u pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny od 30 do 60 ml/min) należy zmniejszyć dawkę klarytromycyny o 50%.

U pacjentów z klirensiem kreatyniny <30 ml/min należy zmniejszyć dawkę klarytromycyny o 75%, stosując odpowiednią postać klarytromycyny.

Nie należy stosować klarytromycyny w dawkach większych niż 1000 mg na dobę jednocześnie z inhibitorami proteazy.

### Antagoniści wapnia

Ze względu na ryzyko niedociśnienia zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego stosowania klarytromycyny i antagonistów wapnia metabolizowanych przez CYP3A4 (np. werapamil, amlodypina, diltiazem). W wyniku interakcji może zwiększyć się w osoczu stężenie zarówno klarytromycyny, jak i antagonistów wapnia. W przypadku pacjentów przyjmujących jednocześnie

klarytromycynę i werapamil stwierdzano niedociśnienie tętnicze, bradyarytmie oraz kwasicę mleczanową.

#### Itrakonazol

Zarówno klarytromycyna, jak i itrakonazol są substratami i inhibitorami CYP3A, co prowadzi do dwukierunkowych interakcji pomiędzy tymi lekami. Klarytromycyna może zwiększać stężenia itrakonazolu w osoczu, natomiast itrakonazol może zwiększać stężenia klarytromycyny w osoczu.

Pacjenci przyjmujący jednocześnie itrakonazol i klarytromycynę powinni być dokładnie obserwowani czy nie wystąpią u nich objawy przedmiotowe i podmiotowe nasilonego lub przedłużonego działania farmakologicznego.

#### Sakwinawir

Zarówno klarytromycyna jak i sakwinawir są substratami i inhibitorami CYP3A i istnieją dowody dwukierunkowych interakcji pomiędzy tymi lekami.

Jednoczesne podawanie klarytromycyny (500 mg dwa razy na dobę) i sakwinawiru (kapsułki żelatynowe miękkie, 1200 mg trzy razy na dobę) u 12 zdrowych ochotników miało wpływ na wartość pola pod krzywą (AUC) oraz stężenie maksymalne ( $C_{max}$ ) sakwinawiru w stanie stacjonarnym, a ich wartości były o 177% i 187% większe od wartości obserwowanych podczas podawania samego sakwinawiru.

Wartości AUC i  $C_{max}$  dla klarytromycyny było około 40% większe od wartości obserwowanych podczas podawania samej klarytromycyny. Nie ma konieczności modyfikacji dawki podczas jednoczesnego podawania tych dwóch leków w badanych dawkach/postaciach przez ograniczony czas.

Obserwacje z badań interakcji z zastosowaniem miękkich kapsułek żelatynowych mogą nie być reprezentatywne dla działań obserwowanych podczas stosowania sakwinawiru w postaci twardych kapsułek żelatynowych.

Obserwacje z badań interakcji obejmujących sakwinawir podawany bez wzmocnienia innym lekiem mogą nie być reprezentatywne dla działań obserwowanych podczas stosowania sakwinawiru w skojarzeniu z rytonawirem. Podczas stosowania sakwinawiru w skojarzeniu z rytonawirem należy wziąć pod uwagę możliwy wpływ rytonawiru na klarytromycynę.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania klarytromycyny w czasie ciąży. Na podstawie różnych wyników uzyskanych z badań na myszach, szczurach, królikach i małpach nie można wykluczyć możliwości działań niepożądanych na rozwój zarodka i płodu. Dlatego też nie zaleca się stosowania w okresie ciąży bez dokładnego rozważenia stosunku korzyści do ryzyka.

#### Karmienie piersią

Nie określono bezpieczeństwa stosowania klarytromycyny w okresie karmienia niemowląt piersią. Klarytromycyna jest wydzielana do mleka matki.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Brak danych na temat wpływu klarytromycyny na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W przypadku prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn należy pamiętać o możliwości występowania takich działań niepożądanych jak: zawroty głowy, splątanie i dezorientacja.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### **a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa**

Najczęstsze i najpowszechniejsze działania niepożądane związane z leczeniem klarytromycyną zarówno wśród pacjentów dorosłych, jak i dzieci, obejmują ból w jamie brzusznej, biegunkę, nudności, wymioty i zaburzenia smaku.

Te działania niepożądane mają zwykle łagodne nasilenie i są zgodne ze znany profilem bezpieczeństwa antybiotyków makrolidowych (patrz punkt 4.8, podpunkt b).

W badaniach klinicznych nie stwierdzono znamiennej różnicy w częstości występowania tych działań niepożądanych żołądkowo-jelitowych pomiędzy pacjentami z istniejącym uprzednio zakażeniem prątkowym, a pacjentami bez takiego zakażenia.

### **b. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych**

Poniższa tabela zawiera działania niepożądane zgłoszone podczas badań klinicznych oraz w ramach obserwacji po wprowadzeniu klarytromycyny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu na rynek.

Działania uznane za co najmniej prawdopodobnie związane z klarytromycyną podzielone są według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz częstości występowania wg następującej konwencji: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ) oraz nieznaną (działania niepożądane z obserwacji po wprowadzeniu do obrotu; częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem, jeżeli nasilenie mogło być oszacowane.

| <b>Klasyfikacja układów i narządów</b>     | <b>Częstość*</b> | <b>Działanie niepożądane leku</b>  |
|--|------------------|--|
| <i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>  | Niezbyt często   | Zapalenie żołądka i jelit<br>Kandydoza<br>Zakażenie pochwy                                 |
|  | Nieznana         | Rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego<br>Róża  |
| <i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>  | Niezbyt często   | Leukopenia   |
|  | Nieznana         | Agranulocytoza<br>Trombocytopenia  |
| <i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>  | Niezbyt często   | Nadwrażliwość  |
|  | Nieznana         | Reakcja anafilaktyczna<br>Obrzęk naczynioruchowy   |
| <i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i> | Niezbyt często   | Jadłowstręt<br>Zmniejszenie apetytu  |
| <i>Zaburzenia psychiczne</i>               | Często           | Bezsenna   |
|  | Niezbyt często   | Lęk  |
|  | Nieznana         | Zaburzenie psychotyczne<br>Stan splątania<br>Depersonalizacja<br>Depresja<br>Dezorientacja |

|   |                |   |
|---|----------------|---|
|   |                | Omamy<br>Nieprawidłowe sny  |
| <i>Zaburzenia układu nerwowego</i>                                    | Często         | Zaburzenia smaku<br>Ból głowy<br>Zmiany odczuwania smaku  |
|   | Niezbyt często | Zawroty głowy<br>Drżenie mięśniowe<br>Senność   |
|   | Nieznana       | Drgawki<br>Brak smaku<br>Zaburzenia węchu<br>Brak węchu<br>Parestezje   |
| <i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>                                     | Niezbyt często | Zaburzenie słuchu<br>Dzwonienie w uszach<br>Zawroty głowy z uczuciem wirowania (vertigo)  |
|   | Nieznana       | Głuchota  |
| <i>Zaburzenia serca</i>   | Niezbyt często | Wydłużenie odstępu QT w EKG<br>Kołatanie serca  |
|   | Nieznana       | Zaburzenia typu <i>torsade de pointes</i><br>Częstoskurcz komorowy<br>Migotanie komór   |
| <i>Zaburzenia naczyniowe</i>  | Nieznana       | Krwotok   |
| <i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i> | Niezbyt często | Krwawienie z nosa   |
| <i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>                                     | Często         | Ból w jamie brzusznej<br>Biegunka<br>Niestrawność<br>Nudności<br>Wymioty  |
|   | Niezbyt często | Zaparcie<br>Suchość w ustach<br>Odbijanie ze zwracaniem treści<br>Wzdęcia<br>Zapalenie jamy ustnej<br>Zapalenie języka<br>Refluks żołądkowo-przełykowy<br>Zapalenie żołądka<br>Ból odbytu |

|  |                |   |
|--|----------------|---|
|  | Nieznana       | Ostre zapalenie trzustki<br>Przebarwienie języka<br>Przebarwienie zębów   |
| <i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>              | Często         | Nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby   |
|  | Niezbyt często | Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej<br>Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej   |
|  | Nieznana       | Niewydolność wątroby<br>Żółtaczka<br>wątrobowokomórkowa   |
| <i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>              | Często         | Wysypka<br>Nadmierna potliwość  |
|  | Niezbyt często | Świąd<br>Pokrzywka  |
|  | Nieznana       | Zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, wysypka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS), ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. AGEP), trądzik |
| <i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i> | Niezbyt często | Ból mięśni  |
|  | Nieznana       | Rozpad mięśni prążkowanych (rabdomioliza)<br>Miopatia   |
| <i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>                 | Nieznana       | Niewydolność nerek<br>Śródmiąższowe zapalenie nerek   |
| <i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>       | Niezbyt często | Astenia   |
| <i>Badania diagnostyczne</i>                             | Nieznana       | Zwiększenie wartości INR (międzynarodowego współczynnika znormalizowanego)<br>Wydłużenie czasu protrombinowego<br>Nieprawidłowy kolor moczu   |

### **c. Opis wybranych działań niepożądanych**

W niektórych doniesieniach dotyczących rabdomiolizy klarytromycyna była podawana jednocześnie ze statynami, fibratami, kolchicyną lub allopurynolem (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Istnieją doniesienia po wprowadzeniu produktu do obrotu o interakcjach pomiędzy lekami i objawami ze strony ośrodkowego układu nerwowego (OUN) (np. senność i splątanie), podczas jednoczesnego stosowania klarytromycyny i triazolamu. Sugeruje się obserwację pacjenta w kierunku wystąpienia objawów nasilonego działania farmakologicznego na OUN (patrz punkt 4.5).

Istnieją rzadkie doniesienia na temat występowania tabletek klarytromycyny ER (o przedłużonym uwalnianiu) w stolcu; wiele z tych przypadków wystąpiło u pacjentów z anatomicznymi (np. ileostomią czy kolostomią) lub czynnościowymi zaburzeniami przewodu pokarmowego, skracającymi czas pasażu jelitowego. W kilku doniesieniach resztki tabletek znaleziono w stolcu u pacjentów z biegunką. Zaleca się, by w przypadku pacjentów, u których w stolcu występują pozostałości tabletek i nie ma żadnej poprawy stanu chorobowego, zmienić leczenie na inną postać klarytromycyny (np. zawiesinę) lub inny antybiotyk.

Specjalne populacje: Reakcje niepożądane u pacjentów z zaburzeniem odporności (patrz podpunkt e).

#### **d. Dzieci i młodzież**

Przeprowadzono badania kliniczne z klarytromycyną w postaci zawiesiny dla dzieci, podawaną dzieciom w wieku od 6 miesięcy do 12 lat. Dlatego dzieci w wieku poniżej 12 lat powinny przyjmować klarytromycynę w postaci zawiesiny. Brak jest wystarczających danych pozwalających na zalecenie schematu dawkowania klarytromycyny w postaci dożylniej u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

Oczekuje się, że częstości występowania, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u dzieci będą takie same jak u dorosłych.

#### **e. Inne szczególne populacje**

##### Pacjenci z zaburzeniem odporności

U pacjentów z AIDS lub zaburzeniem odporności z innych przyczyn, leczonych dużymi dawkami klarytromycyny przez długi okres z powodu zakażeń prątkami, często trudno było odróżnić zdarzenia niepożądane o możliwym związku z podawaniem klarytromycyny od objawów zespołu nabytego braku odporności wywołanego przez wirusa (HIV) lub chorób współistniejących.

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane występujące u dorosłych pacjentów przyjmujących klarytromycynę w dawce dobowej 1000 i 2000 mg obejmowały: nudności, wymioty, zaburzenia smaku, ból w jamie brzusznej, biegunkę, wysypkę, wzdęcia, ból głowy, zaparcie, zaburzenia słuchu oraz zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i alaninowej (AlAT). Dodatkowe, rzadko występujące zdarzenia obejmowały duszność, bezsenność i suchotę w jamie ustnej. Częstość występowania tych zdarzeń u pacjentów przyjmujących klarytromycynę w dawce 1000 mg i 2000 mg była podobna, jednakże zdarzenia te występowały zazwyczaj 3 do 4 razy częściej u pacjentów przyjmujących klarytromycynę w całkowitej dawce dobowej 4000 mg.

U takich pacjentów z zaburzeniem odporności ocena parametrów laboratoryjnych została przeprowadzona przez analizę wyników znacznie wykraczających poza wartości prawidłowe (tzn. skrajnie wysoki lub niski limit) dla danego testu. Przy stosowaniu tych kryteriów u około 2% do 3% z pacjentów przyjmujących 1000 lub 2000 mg klarytromycyny na dobę stwierdzono znaczące zwiększenie aktywności AspAT i AlAT powyżej normy oraz nieprawidłowo małą liczbę białych krwinek i płytek krwi. U mniejszego odsetka pacjentów z tych dwóch grup dawkowania stwierdzono także zwiększone stężenie azotu mocznikowego we krwi. U pacjentów przyjmujących 4000 mg na dobę stwierdzono nieznacznie większą częstość występowania nieprawidłowych wartości wszystkich parametrów z wyjątkiem liczby białych krwinek.

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

Doniesienia wskazują, że przyjęcie dużych ilości klarytromycyny może być przyczyną objawów żołądkowo-jelitowych. U jednego pacjenta z chorobą dwubiegunową w wywiadzie, który przyjął 8 g klarytromycyny, wystąpiły zaburzenia psychiczne, zachowania paranoidalne, hipokaliemia i hipoksemia.

Działania niepożądane towarzyszące przedawkowaniu należy leczyć przez szybkie usunięcie niewchłoniętego leku oraz środki podtrzymujące.

Podobnie jak w przypadku innych makrolidów, stężenie klarytromycyny w surowicy nie zmienia się znacząco pod wpływem hemodializy czy dializy otrzewnowej.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w zakażeniach, kod ATC: J01FA09

#### Mechanizm działania

Klarytromycyna jest antybiotykiem należącym do grupy antybiotyków makrolidowych. Wywiera swoje działanie przeciwbakteryjne poprzez hamowanie śródkomórkowej syntezy białek wrażliwych bakterii. Wiąże się selektywnie z jednostką 50S rybosomu bakterii, uniemożliwiając w ten sposób translokację aktywowanych aminokwasów.

Metabolit 14(R)-hydroksylowy klarytromycyny, produkt metabolizmu leku macierzystego u ludzi, również wywiera działanie przeciwbakteryjne. Metabolit jest mniej aktywny niż związek macierzysty wobec większości mikroorganizmów, włącznie z *Mycobacterium spp.* Wyjątkiem jest pałeczka *Haemophilus influenzae*, wobec której metabolit ten jest 1-2 razy aktywniejszy niż związek macierzysty. Klarytromycyna w połączeniu z tym metabolitem wykazuje, w zależności od szczepu, działanie addytywne lub synergistyczne zarówno *in vitro*, jak i *in vivo*.

#### Zależności farmakokinetyczne i farmakodynamiczne

Klarytromycyna ulega intensywnej dystrybucji do tkanek i płynów ustrojowych. Z powodu dużej penetracji do tkanek wewnątrzkomórkowe stężenie leku jest większe niż stężenie w surowicy. Nie określono w sposób rozstrzygający najważniejszych parametrów farmakodynamicznych prognozujących aktywność makrolidów. Czas, przez który stężenie leku przekracza MIC (T/MIC), może najlepiej korelować ze skutecznością klarytromycyny, jednak biorąc pod uwagę fakt, że stężenie klarytromycyny w tkankach i płynie na powierzchni śród błonka przekracza jej stężenie w osoczu, stosowanie parametrów opartych na stężeniu w osoczu może uniemożliwić dokładne prognozowanie skuteczności leku w zakażeniach dróg oddechowych.

Stężenie klarytromycyny w tkance migdałków i całych płuc jest 2 do 6 razy większe niż stężenie obserwowane w osoczu. W poniższej tabeli przedstawione są stężenia obserwowane w tkankach

i surowicy podczas prowadzonych przez firmę Abbott badań obejmujących tabletki o natychmiastowym uwalnianiu (IR, ang. *immediate release*).

### Średnie stężenie klarytromycyny [250 mg 2 razy na dobę]

| Typ tkanki | Tkanka   | Surowica |
|------------|----------|----------|
| Migdałek   | 1,6 µg/g | 0,8 µg/g |
| Płuco      | 8,8 µg/g | 1,7 µg/g |

Farmakokinetyka doustnie podawanej klarytromycyny w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu (XR, ang. *extended-release*) była badana u dorosłych ludzi (patrz punkt 5.2) i porównywana z klarytromycyną w tabletkach o natychmiastowym uwalnianiu (IR) w dawce 250 i 500 mg. Stwierdzono, że stopień wchłaniania – pole pod krzywą (AUC) – jest równoważny podczas podawania odpowiadających łącznych dawek dobowych. Można oczekiwać, że równoważne wartości AUC będą związane ze stężeniem leku w tkankach, równoważnym do obserwowanego podczas podawania klarytromycyny w tabletkach IR.

W badaniu obejmującym zdrowych ochotników wykazano, że stężenie klarytromycyny w płynie na powierzchni śródblonka (pęcherzyków płucnych) (ELF, ang. *epithelial lining fluid*) po podaniu postaci XR przekraczało 1 µg/ml przez 24 godziny i 10 µg/ml przez okres do 18 godzin. U większości osób stężenie klarytromycyny w ELF było około 30 razy większe niż stężenie w osoczu, a stosunek ten wydawał się być niezależny od postaci i punktu czasowego oznaczenia. Maksymalne stężenie w tkankach przekraczające 40 µg/ml zaobserwowano podczas podawania postaci XR, co wskazuje na intensywny wychwyty klarytromycyny do tkanki płuc. Stężenie to znacznie przekracza wartości minimalnego stężenia hamującego (MIC) dla wszystkich typowych patogenów odpowiedzialnych za pozaszpitalne zakażenia dróg oddechowych.

W większości przypadków klarytromycyna ulega intensywnej kumulacji w makrofagach pęcherzyków płucnych (AM ang. *alveolar macrophages*), osiągając u większości pacjentów stężenie w AM około 100-600 razy większe od stężenia w osoczu i 4-18 razy większe od stężenia w ELF. Podczas gdy stężenia 14(R)-hydroksyklarytromycyny w AM były u części pacjentów nieoznaczalne ilościowo i raczej zmienne, stężenia w AM były zasadniczo podobne w przypadku tabletek XR i IR. Stężenia w AM były większe od stężeń w osoczu, jednak kumulacja metabolitu była mniejsza niż związku macierzystego.

#### **Mechanizm oporności**

Nabyta oporność *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* i *S. aureus* na makrolidy powstaje głównie za pośrednictwem jednego z dwóch mechanizmów (tzn. *erm* i *mef* lub *msr*).

Wiązanie się leku przeciwbakteryjnego z rybosomem jest zahamowane przez metylację rybosomu przez enzym (*erm*). Alternatywnie mechanizm efluksowy (pompy wypływowowej) (*mef* lub *msr*) może uniemożliwić dotarcie leku przeciwbakteryjnego do punktu docelowego na rybosomie przez wypompowanie leku poza komórkę. Nie stwierdzono mechanizmów oporności nabytej u drobnoustrojów *Moraxella* ani *Haemophilus spp.* Mechanizmy oporności na makrolidy są równie skuteczne wobec makrolidów 14- i 15-członowych, w tym erytromycyny, klarytromycyny, roksytromycyny i azytromycyny. Mechanizmy oporności na penicyliny i na makrolidy nie są ze sobą związane.

Należy również zwrócić uwagę na możliwość istnienia oporności krzyżowej przez mechanizm *erm* pomiędzy makrolidami, takimi jak klarytromycyna, a linkozamidami, takimi jak linkomycyna i klindamycyna.

Klarytromycyna ma działanie antagonistyczne do przeciwbakteryjnego działania antybiotyków beta-laktamowych. Wykazuje także działanie antagonistyczne do działania linkomycyny i klindamycyny, przynajmniej w warunkach *in vitro*.

#### **Stężenia graniczne**



Europejska komisja ds. badania wrażliwości na leki przeciwbakteryjne (*European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST) ustaliła następujące stężenia graniczne dla klarytromycyny, oddzielające mikroorganizmy wrażliwe od opornych.

Aktualne stężenia graniczne EUCAST są następujące:

Wartości graniczne EUCAST: Makrolidy, linkozamidy, streptograminy – kliniczne stężenia graniczne MIC wg EUCAST 2010-04-27 (wersja 1.1)

|                              |    | Stężenia graniczne związane z gatunkiem (S</R>) |                    |                      |                       |                     |                              |                      |                  |                      |                       |                       |                        | Stężenia graniczne niezwiązane z gatunkiem <sup>A</sup> (S</R>) |                         |                           |
|------------------------------|----|---|--------------------|----------------------|-----------------------|---------------------|------------------------------|----------------------|------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|---|-------------------------|---------------------------|
|                              |    | <i>Enterobacteriaceae</i>                       | <i>Pseudomonas</i> | <i>Acinetobacter</i> | <i>Staphylococcus</i> | <i>Enterococcus</i> | <i>Streptococcus A,B,C,G</i> | <i>S. pneumoniae</i> | Inne paciorkowce | <i>H. influenzae</i> | <i>M. catarrhalis</i> | <i>N. gonorrhoeae</i> | <i>N. meningitidis</i> |   | Gram-ujemne beztlenowce | Gram-dodatnie beztlenowce |
| <b>Klarytromycyna</b><br>B.C | RD | --  | --                 | --                   | 1/2                   | --                  | 0,25/<br>0,5                 | 0,25/<br>0,5         | IE               | 1/32 <sup>D</sup>    | 0,25/<br>0,5          | --                    | --                     | --  | --                      | IE                        |
|                              |    |   |                    |                      |                       |                     |                              |                      |                  |                      |                       |                       |                        |   |                         |                           |

A. Stężenia graniczne niezwiązane z gatunkiem zostały ustalone głównie na podstawie danych farmakokinetycznych/farmakodynamicznych i są niezależne od rozkładu wartości MIC dla konkretnych gatunków. Przeznaczone są do stosowania w odniesieniu do gatunków niewymienionych w tabeli lub przypisach. Jednakże, dane farmakodynamiczne do wyliczenia wartości granicznych niezwiązanych z gatunkiem dla makrolidów, linkozamidów i streptogramin nie są pewne, stąd oznaczenie IE (IE, ang. *insufficient evidence*).

B. Erytromycyna może być stosowana do określania wrażliwości wymienionych tu bakterii na inne makrolidy (azytromycyna, klarytromycyna i roksytromycyna).

C. Klarytromycyna jest stosowana do eradykacji *H. pylori* (MIC ≤ 0,25 mg/l dla izolatów najczęściej występujących typów).

D. Korelacja pomiędzy wartościami MIC makrolidów wobec *H. influenzae* a efektem klinicznym jest słaba. W związku z tym wartości graniczne dla makrolidów i podobnych antybiotyków ustalono w celu sklasyfikowania *H. influenzae* typu „dzikiego” jako pośrednio wrażliwego.

Klarytromycyna jest stosowana do eradykacji *H. pylori*: minimalne stężenie hamujące (MIC) < 0,25 µg/ml, które zostało określone jako stężenie graniczne wrażliwości przez Instytut Norm Klinicznych i Laboratoryjnych (*Clinical and Laboratory Standards Institute*, CLSI).

Częstość występowanie nabytej oporności wybranych gatunków może się różnić w zależności od rejonu geograficznego i czasu, w związku z czym przydatne są lokalne informacje na temat oporności, zwłaszcza w przypadku leczenia ciężkich zakażeń. W razie potrzeby należy zasięgnąć porady eksperta, jeżeli lokalne występowanie oporności jest na tyle powszechne, że użyteczność leku, przynajmniej wobec pewnego typu zakażeń, jest wątpliwa.

### Kategoria 1: drobnoustroje wrażliwe

Gram-dodatnie

*Clostridium perfringens*

*Peptococcus niger*

*Propionibacterium acnes*

Paciorkowce z grupy F

Gram-ujemne

*Haemophilus influenzae*<sup>§</sup>

*Legionella pneumophila*  
(TWAR)

*Moraxella catarrhalis*

*Pasteurella multocida*

Inne

*Chlamydia pneumoniae*

*Mycobacterium avium*

*Mycobacterium chelonae*

*Mycobacterium fortuitum*

*Mycobacterium  
intracellulare  
Mycobacterium kansasii  
Mycoplasma pneumoniae*

### **Kategoria 2: drobnoustroje, wśród których może wystąpić problem nabytej oporności<sup>#</sup>**

*Staphylococcus aureus* (oporny lub wrażliwy\* na metycylinę)<sup>+</sup>

Gronkowce koagulazo-ujemne <sup>+</sup>

*Streptococcus pneumoniae* \*<sup>+</sup>

*Streptococcus pyogenes* \*

Paciorkowce z grupy B, C, G

*Streptococcus spp.*

### **Kategoria 3: drobnoustroje o oporności wrodzonej**

*Enterobacteriaceae*

*Pseudomonas aeruginosa*

\* gatunki, wobec których skuteczność wykazano w badaniach klinicznych (jeżeli były wrażliwe na klarytromycynę)

§ Stężenia graniczne dla makrolidów i podobnych antybiotyków ustalono w celu sklasyfikowania najczęściej występującego typu *H. influenzae* jako pośrednio wrażliwego.

+ Wskazuje gatunki, dla których na co najmniej jednym obszarze/kraju/regionie Unii Europejskiej zaobserwowano duży wskaźnik oporności (tzn. ponad 50%)

#  $\geq$  10% oporności w co najmniej jednym kraju Unii Europejskiej

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Kinetyka doustnie podawanej klarytromycyny w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu była badana u dorosłych ludzi i porównywana z klarytromycyną w tabletkach o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 250 i 500 mg. Stwierdzono, że stopień wchłaniania jest porównywalny podczas podawania takich samych całkowitych dawek dobowych. Bezwzględna biodostępność wynosi około 50%. Stwierdzono brak lub nieznaczną nieprzewidywalną kumulację leku, a przebieg metabolizmu nie zmienił się po wielokrotnym podaniu u żadnego z badanych gatunków. Biorąc pod uwagę ten sam stopień wchłaniania, następujące dane z badań *in vitro* i *in vivo* stosują się do postaci o przedłużonym uwalnianiu.

### Dystrybucja

*In vitro*: Wyniki badań *in vitro* wskazują, że średni stopień wiązania klarytromycyny z białkami osocza człowieka wynosi około 70 % przy zakresie stężeń 0,45-4,5 µg/ml. Zmniejszenie stopnia wiązania do 41% przy stężeniu 45,0 µg/ml sugeruje możliwość wysycenia miejsc wiązania, ale dochodzi do tego tylko przy stężeniach znacznie przekraczających lecznicze stężenie leku.

*In vivo*: Wyniki badań *in vivo* wskazują, że stężenie klarytromycyny we wszystkich tkankach, z wyjątkiem ośrodkowego układu nerwowego, jest kilkukrotnie większe od stężenia leku w krwiobiegu. Największe stężenie leku stwierdzono w tkance wątroby i płuc, gdzie stosunek stężenia w tkance do stężenia w osoczu wynosił 10 do 20.

Farmakokinetyka klarytromycyny jest nieliniowa. U pacjentów po posiłku, którym podawano 500 mg klarytromycyny w postaci o przedłużonym uwalnianiu na dobę, maksymalne stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym klarytromycyny i jej czynnego metabolitu 14-hydroksyklarytromycyny wynosiło odpowiednio 1,3 i 0,48 µg/ml. Podczas zwiększenia dawki do 1000 mg wartości te w stanie stacjonarnym wynosiły odpowiednio 2,4 i 0,67 µg/ml.

### Metabolizm

Lek jest metabolizowany w wątrobie z udziałem enzymów układu cytochromu P450. Opisane są trzy metabolity: N-desmetylo-klarytromycyna, dekladynozylo-klarytromycyna

i 14-hydroksyklarytromycyna. Okres półtrwania eliminacji macierzystego leku i metabolitu wynosi odpowiednio około 5,3 i 7,7 godziny. Pozorne okresy półtrwania zarówno klarytromycyny, jak i jej hydroksylowanego metabolitu, miały tendencję do wydłużania się po większych dawkach.

#### Eliminacja

Okolo 40% dawki klarytromycyny jest wydalane z moczem.

Okolo 30% dawki jest wydalane z kałem.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W badaniach obejmujących podawanie dawek wielokrotnych toksyczne działanie klarytromycyny zależało od dawki oraz czasu trwania leczenia. U wszystkich gatunków zwierząt głównym narządem docelowym działania toksycznego była wątroba; u psów i małp zmiany patologiczne w wątrobie były obserwowane po 14 dniach. Nieznane jest stężenie ogólnoustrojowej ekspozycji na lek związanej z tym działaniem toksycznym, jednakże dawki toksyczne (w mg/kg masy ciała) były większe od zalecanych do stosowania w leczeniu pacjentów.

W różnych testach *in vitro* i *in vivo* nie zaobserwowano dowodów mutagennego działania klarytromycyny.

Badania wpływu na płodność i rozrodczość przeprowadzone na szczurach nie wykazały działań niepożądanych. Badania działania teratogenego przeprowadzone na szczurach (Wistar, doustnie oraz Sprague-Dawley, doustnie i dożylnie), nowozelandzkich królikach białych oraz makakach jawajskich nie wykazały żadnego teratogenego działania klarytromycyny. Jednakże dalsze podobne badania przeprowadzone na szczurach rasy Sprague-Dawley wykazały małą częstość występowania (6%) nieprawidłowości w obrębie układu krążenia, które okazały się być spowodowane spontaniczną ekspresją zmian genetycznych. Dwa badania na myszach wykazały zmienną częstość występowania (3-30%) rozszczepu podniebienia, a badania na małpach - utraty zarodków, ale tylko w dawkach o wyraźnym działaniu toksycznym dla matek.

Nie zgłoszono związanych z dawkowaniem leku innych działań toksycznych, które mogłyby mieć znaczenie podczas leczenia pacjentów.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna

Hypromeloza

Hypromelozy ftalan

Magnezu stearynian

Talk

#### Otoczka:

Hypromeloza 15cP

Laktoza jednowodna

Tytanu dwutlenek (E171)

Makrogol 4000

Talk

Makrogol 400

Żółcień chinolinowa, lak (E104)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister z przezroczystej folii PVC/PVDC/Aluminium zawierający:

5, 7, 10 lub 14 tabletek powlekanych o przedłużonym uwalnianiu.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Bez specjalnych wymagań.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA  
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 19673

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 31.01.2012 r.

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

26.03.2018 r.